

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1901-1902. — N° 25

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET DE BACTÉRIOLOGIE

Du Rôle de la Rate

DANS LES

INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES

Influence de la Splénectomie sur l'évolution des Intoxications
par les alcaloïdes et les sels minéraux chez le cobaye

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 4 Décembre 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MAURICE BEAU

Né à Lunéville, le 24 janvier 1879



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

Ancienne Maison A. WALPENEH

14, rue Bellecordière, 14

—
1901



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1901-1902. — N° 25

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET DE BACTÉRIOLOGIE

Du Rôle de la Rate

DANS LES

INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES

Influence de la Splénectomie sur l'évolution des Intoxications
par les alcaloïdes et les sels minéraux chez le cobaye

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 4 Décembre 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MAURICE BEAU

Né à Lunéville, le 24 janvier 1879



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

—
1901

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE.	ASSESSUR.
CROLAS	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques medicales.....	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.....		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD
Clinique ophtalmologique.....		PONCET.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques...		X.
Clinique des Maladies mentales.....		FOCHIER.
Clinique des Maladies des enfants.....		GAYET.
Physique médicale.....		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.....		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.....		WEILL.
Matière médicale et Botanique.....		MONOYER.
Parasitologie.....		HUGOUNENQ
Anatomie.....		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.....		FLORENCE.
Physiologie.....		LORTET.
Pathologie interne.....		TESTUT.
Pathologie externe.....		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.....		MORAT.
Anatomie pathologique.....		TEISSIER.
Médecine opératoire.....		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.....		MAYET.
Médecine légale.....		TRIPIER.
Hygiène.....		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.....		ARLOING.
Pharmacologie.....		LACASSAGNE.
		COURMONT.
		SOULIER
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des femmes.....	M. LAROYENNE.
---------------------------------------	---------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladies des voies urinaires.....	MM. CHANDELUX,	agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS,	—
Propédeutique médicale.....	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale.....	GANGOLPHE,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN,	—
Anatomie pathologique.....	DEVIC,	—
Physiologie.....	DOYON,	—
Accouchements.....	FABRE,	—
Botanique.....	BEAUVISAGE,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	VALLAS.	NOVÉ-JOSSERAND.	CHATIN.
ROUX.	SIRAUD.	BERARD.	VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. ARLOING, Président; M. COURMONT (J.), Assesseur;
MM. COURMONT (P.) et CHATIN, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA DOULOUREUSE MÉMOIRE
DE MA MÈRE, DE MA SŒUR
ET DE MES FRÈRES

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

*Témoignage de profonde reconnaissance
et de tendre affection*

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ARLOING

*Correspondant de l'Institut,
Professeur de médecine expérimentale,
Directeur de l'Ecole vétérinaire,
Directeur-Inspecteur de l'Institut antituberculeux d'Hauteville,
Officier de la Légion d'honneur.*

A Monsieur le Professeur J. COURMONT

*Professeur d'hygiène à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux.*

A Monsieur le Professeur Agrégé P. COURMONT

A Monsieur le Docteur NICOLAS

Chef des travaux au Laboratoire de médecine expérimentale.

A MES MAÎTRES

Tout joyeux d'arriver au dernier jour de nos années d'école, nous partons le cœur plein de gratitude pour tous ceux qui ont contribué à nous les rendre moins pénibles.

L'affection et la sollicitude constante de notre Père, l'esprit de devoir et la résignation dont il nous a donné l'exemple méritent la meilleure part de notre reconnaissance et de notre admiration.

A M. le Professeur Arloing qui, durant deux années, nous a admis dans son laboratoire et qui nous fait aujourd'hui l'honneur de présider cette thèse, nous adressons nos plus respectueux hommages. La bienveillance que nous a montrée ce savant Maître et l'attrait que nous avons trouvé dans son enseignement resteront parmi nos plus chers souvenirs.

Nous devons aussi des paroles de remerciement à nos maîtres civils et militaires dont le dévouement a guidé nos premiers pas dans les sciences médicales.

M. le Dr Nicolas, avec qui nous avons entrepris ce travail et qui nous a si patiemment aidé de sa science et de ses conseils, a droit à toute notre gratitude.

M. le Dr Delaunay, notre premier Maître, mérite une place toute particulière dans notre souvenir ; nous n'oublierons pas ses savantes leçons et la sollicitude qu'il a toujours montrée pour ses élèves.

M. le Dr Autellet nous permettra de l'associer à nos Maîtres dans notre reconnaissance ; l'intérêt qu'il a toujours porté à nos études et surtout la sympathie qu'il a montrée à notre famille, en de douloureuses circonstances, nous font un devoir de lui exprimer nos plus vifs remerciements.

M. le Professeur J. Courmont et M. le Professeur agrégé P. Courmont, M. Fernand Arloing, MM. Lesieur et Descos, qui nous ont si aimablement accueilli au Laboratoire de Médecine expérimentale, sont assurés de nos meilleurs sentiments.

Enfin, nous ne saurions oublier, dans notre affectueuse reconnaissance, les parents et les amis qui, durant nos études et surtout au cours des vacances, nous ont fait vivre bien des heures agréables ; nous espérons qu'ils voudront bien se reconnaître dans ces lignes et nous les prions d'accepter ce modeste travail comme témoignage de notre bien sincère amitié.

M. B.

INTRODUCTION

Malgré les recherches patientes et les travaux nombreux entrepris pour élucider le rôle de la rate, il est peu de sujets sur lesquels le physiologiste et le clinicien aient des données aussi confuses.

Il semble qu'après tant d'hypothèses émises sur ce point, tant de résultats contradictoires obtenus par les expérimentateurs, on doive se demander si la physiologie splénique pourra jamais être bien connue. Que savons-nous aujourd'hui de précis sur le rôle de la rate dans l'hématopoïèse ? Elle semble fournir au sang une partie de ses globules blancs, mais ses rapports avec la formation des hématies sont très incertains ; naissent-elles dans son tissu, y sont-elles seulement modifiées, complétées, ou bien y sont-elles détruites ; la rate est-elle pour les globules rouges un berceau ou une tombe ?

Quant à sa fonction pancréatogénique, indiquée

par Schiff, elle est, sinon douteuse, du moins bien mal connue.

Et dans les maladies, quel rôle n'a-t-on pas attribué à la rate et à quelle conclusion pouvons-nous nous arrêter avec confiance ? Organe de défense ? Mais n'accuse-t-on pas ce défenseur d'être parfois le génie malfaisant qui recèle et multiplie l'agent de la maladie ?

En somme, l'obscurité des fonctions de la rate est reconnue par tous les physiologistes et, d'autre part, l'importance de celles qu'on lui attribue justifie largement les efforts des expérimentateurs qui cherchent à élucider le rôle de cet organe.

C'est à l'étude de ce rôle que nous avons consacré nos recherches, ajoutant au labeur de tant d'autres notre modeste contribution.

Pour nos expériences, nous avons choisi un coin à peu près inexploré de la physiologie splénique : le rôle de la rate dans les intoxications végétales et minérales et, pour méthode expérimentale, nous avons adopté la splénectomie et l'observation de son influence sur la marche de ces intoxications.

Une autre méthode expérimentale se présentait à nous dans l'accomplissement de nos recherches. Nous pouvions essayer l'étude anatomo-pathologique des phénomènes qui se produisent dans la rate des animaux intoxiqués et sacrifiés à diverses périodes de la réaction de leur organisme. C'est la marche suivie par Bezançon et nous verrons plus tard à quels résultats est arrivé cet expérimentateur. Mais nous avons choisi la splénectomie et

l'observation de son rôle dans l'évolution des intoxications ; voici pourquoi : M. Bezançon (1), dans son travail de 1895, disait, à propos de l'étude du rôle de la rate dans les infections, que la splénectomie n'avait apporté dans cette étude aucun éclaircissement ; or, les travaux de Courmont et Duffau, publiés en mai 1898 (2) sont venus montrer, au contraire, quelle parti on pouvait tirer de cette méthode expérimentale.

Mieux que l'anatomie pathologique, la splénectomie et l'étude de son influence ont expliqué les contradictions des résultats publiés sur le rôle de la rate dans les maladies infectieuses.

MM. Courmont et Duffau, par leurs inoculations chez les splénectomisés, ont su montrer le rôle différent de cet organe dans telle ou telle infection ; ils ont vu que la rate n'avait pas un rôle uniforme dans toutes les infections expérimentales et, d'autre part, que l'ancienneté de la splénectomie était un facteur important dans leur évolution. Ces résultats ouvraient une voie toute nouvelle aux chercheurs et montraient quel parti ceux-ci peuvent tirer de la méthode employée par MM. Courmont et Duffau, à condition de connaître les conditions qui en font varier les effets : choix de l'animal, choix de l'infection, ancienneté de la splénectomie.

(1) BEZANÇON. — Th. de Paris, 1895.

(2) J. COURMONT et DUFFAU. — *Archives de Médecine expérimentale*, mai, 1898, p. 431-459.

Notre travail comprendra six parties :

I. — Historique ; plan expérimental.

II. — Splénectomie chez le cobaye. Manuel opératoire. Résultats immédiats et éloignés. Nombre de splénectomies.

III. — Injections de divers alcaloïdes. Evolution de l'intoxication

IV. — Injections de divers sels minéraux. Evolution de l'intoxication.

V. — Considérations critiques.

VI. — Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Si nous devons signaler exclusivement les travaux publiés sur le point précis que nous étudions dans cette thèse, il nous faudrait réduire à quelques lignes ce chapitre d'historique. En effet, l'influence de la splénectomie sur la marche des intoxications alcaloïdiques ou minérales n'a fait jusqu'ici l'objet de presque aucun travail.

Mais il faudrait ignorer les rapports intimes qui existent entre certains poisons, alcaloïdes par exemple, et les toxines microbiennes, pour ne pas admettre que l'étude souvent renouvelée du rôle de la rate dans les maladies infectieuses tient lieu d'histoire à notre sujet. Nous réunirons en trois paragraphes distincts les différentes recherches qui constituent cet historique.

§ I. — *Etude des phénomènes observés dans la rate au cours des diverses infections.*

§ II. — *Etude de la marche des infections chez les animaux splénectomisés.*

§ III. — *Etude du rôle de la rate dans les intoxications.*

§ I. — ETUDE DES PHÉNOMÈNES OBSERVÉS DANS LA
RATE AU COURS DES DIVERSES INFECTIONS

Nous citerons brièvement quelques-uns des travaux qui ont trait à la question et nous nous étendrons plus longuement sur les plus importants, en suivant à peu près l'ordre chronologique.

Après Hippocrate, qui décrivait déjà l'hypertrophie splénique occasionnée par l'eau des marais ; après Morgagni, qui étudiait les lésions de la rate sur un sujet mort sans doute de fièvre typhoïde, nous arrivons aux premiers noms d'expérimentateurs qui méritent d'être cités en tête de ce chapitre.

Ponfick (1), Hoffmann et Langernhans (2), Asch (3), Siebel (4), ayant injecté dans le sang de leurs ani-

(1) PONFICK (cité par Wérigo). — *Archives de Virchow*, B. 48, p. 1-55.

(2) HOFFMANN et LANGERNHANS (cités par Wérigo). — *Archives de Virchow*, B. 48, p. 303.

(3) ASCH (cité par Wérigo). — *Archives de Virchow*, B. 48, p. 303.

(4) SIEBEL (cité par Wérigo). — *Archives de Virchow*, B. 104, p. 514.

maux des matières colorantes insolubles, avaient remarqué que ces matières se déposaient dans quelques organes, surtout dans le foie et dans la rate et bientôt étaient englobées par les cellules de ces organes.

De ses travaux sur « Le sort des micro-organismes injectés dans le sang des animaux à sang chaud », Wissokowitsch conclut que les microbes injectés dans le sang disparaissent très rapidement pour s'accumuler dans les viscères, foie et rate surtout, et que, dans ceux-ci, les bacilles non pathogènes sont rapidement détruits tandis que les microbes pathogènes se multiplient et envahissent de nouveau le sang (1).

Cet auteur a eu le tort d'attribuer l'accumulation des bactéries dans le foie et la rate à une simple filtration mécanique, car celle-ci ne peut expliquer leur disparition si rapide du torrent circulatoire.

Hess (2), en 1887, ayant inoculé le charbon à des rats blancs, réfractaires à cette infection, et les ayant sacrifiés, trouve un grand nombre de bactéries dégénérées dans les phagocytes de la rate et du foie ; la rate présente des phénomènes de dégénérescence cellulaire et ses grandes cellules sont abondamment multipliées.

(1) WYSSOKOWITSCH. — Sur le sort des micro-organismes injectés dans le sang des animaux à sang chaud. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1886.

(2) HESS. — *Archives de Virchow*, 1887.

Gamaléia (1), dans son *Mémoire sur la destruction des microbes dans les organismes fébricitants*, étudie les rapports qui existent au cours de certaines infections expérimentales entre la virulence des cultures injectées d'une part et, d'autre part, la marche de la température et les modifications qui se produisent au niveau de la rate.

Cet auteur remarque que la fièvre et son phénomène satellite, l'hypérémie de la rate, disparaissent quand la virulence des bactéries augmente ; il attribue ce fait à ce que l'élévation de la température et la congestion splénique sont des phénomènes réactionnels qui n'ont pas le temps de se reproduire quand l'infection est trop intense. Il se produit, d'après Gamaléia, une destruction bactérienne intense (segmentation ou atténuation des formes) dans les cellules de la pulpe de la rate ; mais, lorsque l'inoculation est sous-cutanée, on observe aussi cette destruction sous la peau, à l'endroit de cette inoculation, ainsi que dans les glandes lymphatiques. De plus, il résulte des sacrifices d'animaux faits, à différentes époques après l'injection, que :

1^o A la période d'ascension, on trouve beaucoup de bactéries dans le sang, dans la rate, et un commencement de destruction de ces bactéries.

2^o A la période d'acmé, la plupart des bactéries

(1) GAMALÉIA. — Mémoire sur la destruction des microbes dans les organismes fébricitants. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, page 229.

sont détruites et on observe les différentes phases de leur destruction.

3^o A la période d'abaissement de la température, on trouve des bactéries *dans les reins et pas de bactéries dans la rate*.

Enfin, le même auteur croit avoir trouvé dans la rate des animaux sacrifiés pendant la fièvre, une diastase pyrogène qui, injectée à des lapins neufs, produit une élévation immédiate de la température. Cette diastase serait un résultat de la digestion des bactéries par les macrophages.

Metchnikoff (1) a observé, au cours de ses travaux sur la phagocytose, que chez des pigeons, une souris, un cobaye, des lapins, des rats blancs, inoculés avec du charbon, la rate était hypertrophiée à l'autopsie et que les bactéries étaient contenues en grand nombre dans les cellules de la pulpe, phagocytaires au plus haut degré.

Connaissant la grande réceptivité des singes pour la fièvre récurrente, le même expérimentateur cherche à vérifier l'hypothèse émise par Ponfick, en 1874; à savoir que les spirilles d'Obermeyer se trouvent dans les cellules de la pulpe splénique. Il démontre alors que, dans l'intervalle des accès, la rate, et elle seule, contient tous les spirilles, tandis qu'au moment de ces accès, la phagocytose opérée par cet organe cesse et les spirilles se trouvent dans le sang.

(1) METCHNIKOFF. — *Annales Pasteur*, 1890 et 1892.

Les recherches de Werigo (1) confirment et complètent admirablement celles de Metchnikoff. Après des injections de culture de charbon et d'une solution de carmin à des lapins, Werigo a observé que ces injections étaient suivies immédiatement d'une diminution considérable dans la quantité des grands leucocytes mononucléaires du sang, diminution qui progressa jusqu'à la mort, quand l'animal ne doit pas résister. A cette hypoleucocytose succédait une augmentation secondaire du nombre des leucocytes, augmentation qui était très marquée dans le cas d'infection charbonneuse, beaucoup moins et seulement jusqu'au chiffre normal dans le cas d'injection au carmin.

En même temps que cette diminution des globules après l'injection, Wérigo remarquait la disparition non moins rapide des bactéries ou des substances injectées et cette coïncidence indiquait le transport de ces dernières dans les organes par les leucocytes. En effet, l'expérimentateur a trouvé, chez ses animaux, de même que Metchnikoff, une rate congestionnée et des bactéries contenues en grand nombre dans les cellules phagocytaires de cet organe.

Mais Wérigo a mis en lumière, dans ses deux mémoires consécutifs, un point fort intéressant : à savoir que le foie joue un rôle supérieur à la rate dans la rétention des microbes et dans celle de la matière colorante ; ce fait était surtout marqué dans le cas d'injection carminée ; les animaux injectés au

(1) WÉRIGO. — *Annales Pasteur*, 1892 et 1894.

carmin avaient une rate peu chargée en matière colorante et à vaisseaux contractés, tandis que leur foie présentait, à un très haut degré, les phénomènes réactionnels décrits précédemment.

Enfin, l'auteur arrive à cette dernière constatation : que, seules, les bactéries englobées par les macrophages de la rate sont dégénérées, tandis que celles qui sont seulement entourées par les leucocytes conservent leur virulence, prêtes à envahir tout l'organisme si l'infection doit avoir une évolution fatale.

Bezançon (1), considérant le peu de résultats obtenus avant lui, en étudiant le rôle de la rate dans les infections, au moyen de la splénectomie, estime qu'il est préférable de sacrifier en pleine phase de résistance des animaux inoculés avec des cultures et de faire l'examen anatomo-pathologique de leurs organes. Les travaux de cet auteur lui ont montré que les bactéries traduisent leur action sur la rate en accomplissant, d'une part, des phénomènes dégénératifs qui frappent toutes les parties de l'organe, d'autre part, des phénomènes réactionnels consistant en l'hypertrophie des corpuscules de Malpighi et surtout en la multiplication des lymphocytes et la formation de leucocytes adultes phagocytaires mono et polynucléaires.

De plus, sur ses coupes de rates obtenues par le sacrifice d'animaux en état de lutte contre l'infection, Bezançon a trouvé beaucoup moins de bactéries que chez les animaux morts au terme de celle-ci.

(1) BEZANCON. — Thèse de Paris 1895, n° 233.

Et voyant la plupart de ces bactéries libres, plutôt que phagocytées, l'auteur conclut que la rate est moins un organe de combat où les bactéries sont aux prises avec les phagocytes qu'un centre de production où se fabriquent, pour être portés aux points envahis, les leucocytes phagocytaires, véritable arme de défense de notre économie.

§ II. — ETUDE DE LA MARCHE DES INFECTIONS
CHEZ LES ANIMAUX SPLÉNECTOMISÉS

Ici, comme dans le paragraphe précédent, nous suivrons l'ordre chronologique.

Roger fit, en 1888, sur des lapins, les premières splénectomies ; trois ou quatre jours après l'opération, il injecta dans les veines de ses animaux quelques gouttes d'une culture charbonneuse. Les résultats obtenus furent très discordants ; tantôt les dératés périrent les premiers, tantôt les témoins moururent d'abord.

Bardach (1), la même année, communique, à la Société des naturalistes d'Odessa, le résultat de ses expériences. Il a injecté à des chiens, un mois après les avoir splénectomisés et, comparativement, à autant de chiens témoins, des cultures de charbon auxquelles ces animaux sont réfractaires à l'état normal. Voici quelques-uns de ses résultats :

(1) BARDACH. — *Annales Pasteur*, 1890 et 1891. Recherches sur le rôle de la rate dans les maladies infectieuses.

1^o Sur 25 chiens dératés, 19 ont succombé aux inoculations charbonneuses ; sur 25 témoins, il n'en a succombé que 5, et toujours les plus petits.

2^o On peut conclure à l'activité de la rate, puisque la privation de cet organe entraîne plus de décès.

3^o Ayant enlevé la rate à deux chiens qui avaient eu le charbon, Bardach fit des préparations et desensemencements avec des fragments de ces organes sans pouvoir déceler ainsi la présence des bactériidies. Puis, ensemençant alors, sur d'autres fragments de ces rates, des bactériidies charbonneuses, celles-ci se développèrent en conservant leur virulence. Bardach conclut de ce fait que la résistance de l'organisme à une nouvelle infection n'est pas le fait d'un épuisement du milieu, ni d'une élaboration, dans ce milieu, de produits nouveaux enrayant le développement des bactéries.

Kourloff (1), au mois de novembre 1888, publie le résultat de ses recherches sur la marche des infections chez les lapins, splénectomisés ou non, dans le sang desquels il inoculait des microbes pathogènes pour les animaux normaux. Mais il reconnaît que le rôle de la rate pouvait ne pas se manifester, les bactéries inoculées étant tellement virulentes qu'il ne pouvait être question d'une lutte entre elles et les leucocytes. La survie comparée, chez les lapins normaux et chez les splénectomisés, a été très variable.

Dans une seconde série d'expériences, faites avec des microbes peu ou point pathogènes pour les ani-

(1) KOURLOFF. — *Wratch*, novembre 1888.

maux inoculés, l'auteur a obtenu des résultats semblables chez les cobayes sains et chez les dératés.

Martinotti et Barbacci (1) ont splénectomisé des lapins et des cobayes, puis leur ont inoculé des cultures de bacilles anthracés. Or ces auteurs ont constaté, chez les dératés et chez les témoins, l'apparition de bacilles dans le sang au même moment, la même durée de la maladie, la même courbe thermique, la même diminution absolue des globules rouges, la même augmentation, tantôt absolue, tantôt relative des globules blancs ; la leucocytose semblait, pourtant, plus marquée chez les dératés.

Soudakewitch (2), s'appuyant sur les expériences de Metchnikoff qui montrent que, chez le singe, la destruction des spirilles de la fièvre récurrente se fait entièrement dans la rate, splénectomise deux de ces animaux et les inocule, quelques jours après, avec 5 cc. de sang retiré d'un malade pendant le deuxième jour de l'accès et contenant des spirilles vivants. Après une première injection, tandis qu'un témoin se rétablit au bout de huit jours, le singe dératé mourut avec une température à grandes oscillations. Dans la seconde expérience, et avec la même inoculation, le second singe dératé mourut au bout de neuf jours.

(1) MARTINOTTI et BARBACCI. — *Centralbl. f. Allg. Path.*, 1890, Bd. 2 ; et *Fortschrift der Medicin*, 1891, Bd. IX, nos 9 et 11.

(2) SOUDAKEIWTCH. — *Ann. Pasteur*, 1891. Rech. sur la fièvre récurrente.

Tiktine (1), dans un travail de 1894, a discuté les résultats de Soudakewitch. D'après lui, la mort des singes dératés en hiver est due au refroidissement, auquel les singes atteints de fièvre récurrente sont très sensibles. Lui-même a fait des recherches avec des spirochoetes et observé une résistance égale des témoins et des splénectomisés. La splénectomie, d'après lui, ne détruit pas non plus l'immunité acquise.

Melnikow-Raswedenkow (2) attribue au seul traumatisme opératoire la mort prématurée des cobayes auxquels on a enlevé la rate.

Georgiewski (3) refuse toute influence à la splénectomie sur la leucocytose chez des animaux inoculés, après l'opération, avec du vibrion cholérique ou du bacille anthracis.

Nous arrivons maintenant au travail, fort documenté de MM. Jules Courmont et Duffau (4). Les résultats auxquels sont arrivés les expérimentateurs avant eux sont fort discordants, ou du moins très variables suivant les cas. Les auteurs, après avoir cité et analysé avec grand soin les recherches antérieures, ont eux-mêmes apporté une contribution

(1) TIKTINE. — *Revue Médicale de Moscou*, 1894, t. X, p. 4.

(2) MELNIKOW-RASWEDENKOW. — *Zeit. für Hygien.*, 1896, p. 466.

(3) GEORGIEWSKI. — *Bolnitsch. Gaz. Botkina*, 1895, n° 13.

(4) J. COURMONT et DUFFAU. — Du rôle de la rate dans les infections, *Arch. de Médecine expériment.*, mai 1898, p. 431, 459.

extrêmement importante à cette étude, et leurs propres expériences, rapprochées de celles des auteurs qui les ont précédés, leur ont permis de trouver une raison des divergences observées. Aussi peuvent-ils formuler ainsi une de leurs conclusions. « Ces contradictions s'expliquent par la multiplicité des facteurs du problème. Le principal réside dans le choix du virus inoculé. La splénectomie agit différemment sur telle ou telle infection. La rate n'a pas un rôle uniforme vis-à-vis de toutes les infections microbiennes. Elle est tantôt utile, tantôt nuisible à la défense de l'organisme. Un autre facteur important est l'ancienneté de la splénectomie ». MM. Jules Courmont et Duffau ont expérimenté avec des lapins.

Cherchant à pousser plus loin cette étude, ces auteurs se sont demandé comment se comporteraient des lapins splénectomisés à l'égard des différentes toxines. Ils se sont d'abord adressés, pour cela, aux toxines fabriquées par deux types microbiens dont ils avaient pu constater les effets absolument opposés sur les lapins privés de leur rate : le *staphylococcus pyogenes aureus* et le streptocoque de Marmorek.

La première constatation à laquelle ils arrivent c'est qu'il n'y a aucune corrélation à établir entre la sensibilité du lapin splénectomisé au microbe vivant, et sa sensibilité aux toxines du même microbe. Mais ils vont plus loin encore, dans leurs déductions, car, de leurs expériences il semble résulter que le lapin splénectomisé a toujours paru sensiblement plus résistant aux toxines microbiennes (cultures filtrées

ou chauffées de staphylocoque pyogène, culture filtrée de bacille de Loeffler). Cette résistance a paru d'autant plus renforcée que la splénectomie était plus récente. Ces dernières expériences de MM. Jules Courmont et Duffau soulevaient un problème voisin ou corollaire de celui du rôle de la rate dans les intoxications d'origine microbienne. MM. Ludwig, Blumreich et Martin Jacoby (1) ont suivi les auteurs précédents dans cette voie et recherché les effets des diverses toxines : diphtérique, pyocyanique ou charbonneuse chez des animaux splénectomisés.

MM. Blumreich et Jacoby ont utilisé pour leurs expériences non plus le lapin, comme MM. Courmont et Duffau, mais le cobaye.

Ils ont d'abord vu, que chez cet animal, la splénectomie ne semble pas porter une atteinte sensible à la santé ni à la survie. D'autre part, ces auteurs ont constaté que les animaux splénectomisés ne succombent pas plus tôt à l'infection diphtérique ou charbonneuse que les témoins, mais qu'ils semblent plus résistants à l'infection pyocyanique ou cholérique. Enfin, en ce qui concerne l'action des toxines diphtérique, pyocyanique et charbonneuse, avec lesquelles ils ont expérimenté, s'ils n'ont pas vu, comme MM. Courmont et Duffau, une résistance plus marquée des splénectomisés, tout au moins ils

(1) BLUMREICH et JACOBY. — Ueber die Bedeutung der Milz bei künstlichen und natürlichen Infectionen. *Zeitsch. für Hygiene*, décembre 1898, t. XXIX, p. 419-453.

ont constaté que les opérés ne succombaient pas plus vite que les témoins.

Pour MM. Lépine et Lyonnet (1), l'ablation de la rate ne diminue pas sensiblement, la résistance des chiens à l'action de la toxine typhique.

Telles sont nos connaissances, à l'heure actuelle, sur l'influence de la splénectomie sur les intoxications microbiennes. Les expériences sont encore relativement peu nombreuses. Les auteurs n'ont utilisé qu'un nombre assez restreint de toxines. Aussi, serait-il intéressant de reprendre cette étude sur une vaste échelle.

Mais, à côté de l'influence de la splénectomie sur les infections étudiées plus haut, à côté de celle de la splénectomie sur les intoxications microbiennes, il n'était pas sans intérêt de rechercher quel pourrait être le rôle de la rate dans l'évolution des intoxications d'une autre origine, par les toxiques minéraux et végétaux, par exemple.

Dans la dernière partie de cet historique, il nous reste à signaler quelques expériences qui ont pour but l'étude de ce rôle et présentent, par conséquent, un rapport plus intime avec nos expériences.

Nous n'avons pas jugé à propos de rappeler, dans ce travail, les recherches ayant pour objet l'influence de la splénectomie sur les phénomènes de l'immunité: elles n'entrent pas dans notre sujet. Nous indiquerons seulement, en note, les travaux auxquels on

(1) R. LÉPINE et LYONNET. — Sur les effets de la toxine typhique chez le chien. *Revue de Méd.*, 1898, p. 870.

pourra se reporter pour connaître ces recherches (1).

§ III. — ÉTUDE DU RÔLE DE LA RATE DANS LES INTOXICATIONS MINÉRALES.

Il était deux façons d'étudier le rôle de la rate dans les intoxications, de même qu'il était deux façons de le rechercher dans les infections; d'une part, on pouvait observer les modifications produites au niveau de cet organe chez les animaux morts ou sacrifiés au cours de diverses intoxications; d'autre part, il était nécessaire de voir comment se comportent les animaux intoxiqués quand ils ont subi auparavant la splénectomie.

La première méthode a été employée par G. Jawein (1) qui a consacré à ce sujet un important travail. Cet auteur, étudiant la splénomégalie dans

(1) BARDACH. — *Ann. Pasteur*, 1891.

Cesaris DEMEL. — *Riforma Medica*, 1891, t. III, p. 40.

FOA et SCABIA. — *Rif. Medica*, 1892, t. II, p. 92.

TIZZONI et CATTANI. — *Centralblatt f. Bakt*, 1892. Bd XI, p. 325.

KANTHACK. — *Centr. f. Bakt*, 1892. Bd. XII, p. 227.

RIGHI. — *Riforma Medica*, 1893.

MONTUORI. — *Rif. Medica*, 1893, t. I, p. 472 et 485.

HANKIN. — *Proc. Roy. Soc. London*.

G. JAWEIN. — Sur la cause de la splénomégalie aiguë dans les empoisonnements et les maladies infectieuses. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1900.

les intoxications et les infections, s'est demandé pourquoi les mêmes poisons, qui amènent des phénomènes de dégénérescence dans les autres organes, amènent dans la rate : non une dégénérescence, mais une hyperplasie.

Voici quelques résultats obtenus par G. Jawein, dans ses expériences.

Ayant injecté à des chiens, quelquefois à des lapins, des substances qui détruisent les hématies, il recherche si l'augmentation de volume de la rate marche parallèlement avec la perte des érythrocytes et il voit que :

1^o Chez le chien avec le Clo^3K et Clo^3Na , l'augmentation de volume de la rate correspond à la quantité de globules rouges détruits.

2^o Chez le lapin, où Clo^3K ne détruit pas les hématies, la rate n'augmente pas par l'intoxication.

3^o Dans le cas de splénomégalie, l'aspect microscopique du sang indique la destruction des hématies, et les cellules de la pulpe splénique contiennent en grand nombre les globules rouges détruits.

Jawein attribue l'hyperhémie et l'hyperplasie des cellules de la rate, produisant la splénomégalie, à une fonction exagérée de l'organe qui, d'après lui, sert de *filtre actif principal pour les globules rouges détruits* (Le foie et la moelle des os prennent peut-être une certaine part à cette fonction).

Les phénomènes observés avec le toluëndiamine aboutissent aux mêmes conclusions.

A la suite de ses expériences, Jawein a cherché, dans la littérature médicale, la confirmation de ses

résultats. Il a observé que, dans les intoxications naturelles, la splénomégalie n'est notée par les auteurs que dans le cas où l'on indique en même temps la destruction des hématies ; qu'elle n'existe pas, au contraire, dans les cas où il n'y a pas destruction des globules rouges. Les données littéraires confirment donc les résultats précédents.

Alors Jawein, se reportant à l'étude des maladies infectieuses, observe que la splénomégalie n'y est signalée que dans les maladies où l'on observe la dégénérescence des hématies.

Les deux phénomènes existent, par exemple, dans la malaria, la fièvre typhoïde, l'influenza, la septicémie, l'érysipèle, le charbon, etc.. Au contraire, splénomégalie et destruction des globules font défaut dans la diphtérie, la variole, la roséole, la scarlatine, la dysenterie, le rhumatisme articulaire aigu, etc.

Ceci amène Jawein aux mêmes conclusions pour les infections que pour les intoxications. Le rôle de la rate, d'après Jawein, serait de débarrasser le sang des hématies détruites : *la rate serait un filtre pour les globules rouges morts.*

Nous avons indiqué, au commencement de ce paragraphe la seconde méthode à employer pour étudier le rôle de la rate dans les intoxications : chercher comment se comportent les animaux intoxiqués quand ils ont subi auparavant la splénectomie. Cette méthode a été très peu employée jusqu'ici. Nous citerons, seulement pour mémoire, le travail de Béné-

rio (1), il n'a pas un rapport direct avec notre sujet. Cet auteur constate la possibilité d'immuniser contre la ricine des souris dératées.

Le seul travail qui ait traité de l'influence de la splénectomie sur la marche des intoxications, est due à Pugliese et Luzzatti (2).

Ces deux expérimentateurs ont constaté que des chiens splénectomisés supportaient des doses de pyrodine mortelles pour les chiens normaux ; à un stade de l'empoisonnement, le sang de ces animaux contient un grand nombre d'érythrocytes nucléés. Quant à la toluémidamine, l'extirpation de la rate ne modifie pas sensiblement ses effets toxiques ; en particulier cette substance provoque toujours l'ictère.

Tels sont les résultats publiés à ce sujet. Connaissant les expériences de J. Courmont et Duffau et les conclusions intéressantes auxquelles ces auteurs sont arrivés, par les méthodes que nous venons de citer, dans l'étude des affections expérimentales chez les cobayes splénectomisés, nous avons entrepris, après Pugliese et Luzzatti, des expériences sur l'évolution des intoxications chez les cobayes dératés. Ce sont ces expériences que nous allons exposer dans notre travail.

(1) BÉNARIO. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1894.

(2) A. PUGLIESE et LUZZATTI. — Contribution à l'étude de la physiologie de la rate, *Archives italiennes de Biologie*, XXXIII, 349, 358 ; 1900.

Plan expérimental.

Après cette revue des recherches publiées sur le rôle de la rate dans les infections et les intoxications, qui nous a montré le peu de concordance des résultats obtenus d'une part, et, d'autre part, la nécessité de faire, dans l'influence de la splénectomie, la part des diverses circonstances qui en font varier les effets : nature du virus, choix de l'animal, ancienneté de la splénectomie, il nous reste à indiquer la marche que nous avons adoptée dans la série de nos expériences.

Dans une première catégorie de celles-ci, nous avons étudié l'évolution des intoxications produites par divers alcaloïdes sur des séries de cobayes splénectomisés anciennement ou depuis peu et, concurremment, sur des cobayes témoins.

Dans une seconde catégorie, nous avons reproduit les mêmes expériences en remplaçant les solutions alcaloïdiques par des solutions de sels minéraux.

Dans chacune de ces deux séries de recherches, nous avons obtenu des résultats qui nous permettent de diviser les toxiques en plusieurs catégories, suivant leur action sur les cobayes splénectomisés.

CHAPITRE II

De la splénectomie. — Manuel opératoire. — Résultats immédiats ou éloignés.

Manuel opératoire. — Nos splénectomies ont été faites sur des cobayes préalablement anesthésiés à l'éther. Le choix du cobaye, comme sujet d'expériences, nous a permis de faire un grand nombre de splénectomies sans trop de frais; de plus, cet animal présente sur le lapin l'avantage qu'il n'a jamais de rate supplémentaire; l'éther nous a paru donner, comme anesthésique, moins d'accidents que le chloroforme.

Avant chaque splénectomie, l'animal à opérer est placé sous une cloche avec un tampon bien imbibé d'éther. Lorsqu'il est en résolution complète, couché, il suffit, pour maintenir l'anesthésie absolue pendant toute l'opération, de lui placer devant le

museau le tampon retiré de la cloche. Les syncopes qui se produisent quelquefois sont aisément combattues par quelques mouvements de respiration artificielle et surtout quelques tractions de la langue.

Bien immobilisé par l'anesthésie, condition essentielle de la réussite de l'opération, le cobaye est soigneusement rasé sur une surface de quelques centimètres carrés autour de la ligne d'incision.

L'animal à opérer est alors étendu sur un plateau aseptique et le champ opératoire, flambé et garni de compresses, est soigneusement nettoyé à l'éther et au sublimé.

Autour de l'animal on a disposé les instruments nécessaires, soigneusement bouillis avant chaque splénectomie, et toujours conservés dans une solution de borate de soude.

L'incision la plus propre à découvrir l'organe doit être faite : d'une longueur de 3 centimètres environ, sur le côté gauche, le long des fausses côtes et immédiatement au-dessous, remontant obliquement vers la colonne vertébrale à 2 centimètres de laquelle elle s'arrête, sous peine de conduire sur le rein et d'exposer cet organe à des lésions pendant l'opération et à des adhérences ultérieures. *Le rein ne doit pas être vu* La peau, puis la tunique musculaire de l'abdomen étant incisées, il ne reste qu'à déchirer légèrement le péritoine pour découvrir l'organe, caché cependant quelques fois derrière l'estomac ou situé à une hauteur anormale. La rate, saisie légèrement avec une pince mousse, à cause de sa grande fragilité, est, à ce moment, attirée au dehors, et l'incision entourée de

petits tampons d'ouate qui empêchent les anses intestinales de se précipiter à la suite de l'organe.

Nous arrivons au temps le plus délicat, celui qui consiste à lier le pédicule et à détacher la rate sans déchirure, sans hémorrhagie. Ce qui rend difficile cette petite opération, c'est que le pédicule, constitué par des vaisseaux qui, chez le cobaye, abordent l'organe sur toute l'étendue de son bord concave, ne peut être lié dans son ensemble. Nous opérons de la façon suivante. Un catgut double, stérilisé, est passé, à l'aide de l'aiguille de Deschamps, dans l'épaisseur du pédicule, vers sa partie moyenne; l'une des moitiés du catgut, repliée vers le bas, sert à lier les vaisseaux de la partie inférieure du pédicule, tandis que l'autre moitié, dirigée vers l'extrémité supérieure de l'organe, sert à lier le reste de ses vaisseaux. Le nœud doit être fait avec beaucoup de précautions, sous peine d'enserrer, avec le pédicule, une partie de la rate et de rendre ainsi, non seulement l'hémostase, mais aussi la splénectomie incomplètes. Un troisième catgut est quelquefois nécessaire pour assurer la ligature des vaisseaux courts et fragiles qui se rendent à la partie toute supérieure de l'organe.

Ainsi séparée du courant sanguin, la rate est facilement détachée aux petits ciseaux. Avec un peu d'habitude, on arrive à opérer seul et d'une façon parfaitement aseptique, sans faire perdre à l'animal une goutte de sang. L'incision est fermée, après la splénectomie, par une suture à plans séparés et, après un lavage au sublimé, immédiatement recouverte d'un petit pansement au collodion riciné. L'animal

se réveillera avec une plaie parfaitement protégée contre l'infection et, le plus souvent, au bout de quelque temps, les poils, en repoussant sous le pansement, le détachent, et découvrent une réunion parfaite par première intention.

Résultats de la splénectomie.

Lorsque l'asepsie a été absolue, les résultats immédiats de la splénectomie sont excellents. Chez le cobaye, nous avons obtenu, à ce point de vue, des résultats identiques à ceux qui sont publiés par tous les auteurs ayant pratiqué cette opération. Le jour même où il a été dératé, l'animal retrouve, après l'anesthésie, son entrain et son appétit. Nous avons même constaté, chez le cobaye récemment splénectomisé, ce que Denys signalait déjà chez le chien : un appétit plutôt augmenté.

Mais, si nous nous rangeons à la suite des expérimentateurs qui ne signalent aucun trouble chez l'animal dératé, dans les jours qui suivent l'opération, nous apporterons beaucoup de réserves sur le pronostic ultérieur de la splénectomie chez le cobaye. En effet, le plus souvent, et à partir du dixième jour environ, ces animaux commencent à maigrir et cet amaigrissement atteint 90, 100 et 180 grammes en 16 à 20 jours pour des cobayes de 500 grammes en moyenne. Dans un premier travail, publié par *M. le docteur Nicolas* et nous, dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, en janvier 1901, nous

rappelions déjà cette observation, et nous déclarions que ces cobayes splénectomisés, s'ils étaient conservés pendant un temps suffisant, devaient succomber spontanément; nous ajoutions même qu'il nous avait été impossible de conserver plus de deux mois un seul cobaye splénectomisé. Or, dans le courant de l'année 1901, et avant d'entreprendre une nouvelle série d'expériences, nous avons dératé un certain nombre de cobayes, 20 environ, et nous les avons conservés et observés au seul point de vue de l'action de la splénectomie sur leur santé ultérieure. Ces résultats ont confirmé absolument les remarques que nous avons faites en 1900.

Voici, du reste, l'énoncé des nombres de splénectomies faites par nous dans ces deux dernières années avec leurs résultats

Soixante-cinq cobayes ont été splénectomisés du 1^{er} au 15 août 1900. Sur ces 65 opérés, 45 ont été employés pour nos expériences sur les alcaloïdes et aussi pour quelques recherches sur les toxines microbiennes et sur les venins; 15 sont morts de l'opération ou quelque temps après; enfin, 5 autres, non employés, ont fini par mourir tardivement, très amaigris et cachectiques.

Les 15 cobayes morts rapidement se répartissent de la façon suivante : 5 sont morts pendant l'opération, 4 de l'anesthésie, 1 par hémorrhagie immédiate. Les 10 autres ont succombé, l'un avec une péritonite généralisée, un autre à la suite d'une hémorrhagie secondaire. Enfin, 8 sont morts sans autre lésion qu'un amaigrissement extrême.

Cinquante cobayes ont été splénectomisés du 1^{er} mars au 31 juillet 1901. Sur ces 50 opérés, 22 ont été employés pour nos expériences sur les sels minéraux; 8 sont morts de l'opération ou quelque temps après; enfin 20 autres, gardés en observation, sont morts dans un laps de temps variant de 15 à 60 jours après la splénectomie. Les huit cobayes morts rapidement se répartissent de la façon suivante: quatre sont morts pendant l'opération, trois de l'anesthésie et un par hémorrhagie immédiate. Les quatre autres ont succombé à des infections contractées au niveau de la plaie mal cicatrisée.

A l'autopsie des cobayes conservés en vue de connaître les suites éloignées de la splénectomie et morts de 15 à 60 jours après l'opération, à celle des divers animaux morts spontanément ou après intoxication par les alcaloïdes et les sels minéraux, voici ce que nous avons constaté en ce qui concerne les suites locales de la splénectomie. Le plus souvent on ne trouve aucune lésion, ni du côté de l'incision cicatrisée, ni du côté du pédicule pris dans quelques adhérences, ni du côté du péritoine. Dans quelques cas, nous avons trouvés un petit foyer suppuré enkysté autour d'un catgut du pédicule, d'un fil de la paroi, ou au sein d'adhérences péritonéales. Mais nous tenons à faire remarquer que ces lésions ont été trouvées souvent sur des cobayes intoxiqués plus ou moins longtemps après la splénectomie, et en bonne santé apparente au moment de l'intoxication; et qu'inversement, parmi les animaux morts spontanément, très amaigris et très cachectiques, sans avoir

été utilisés, la plupart n'avaient aucune lésion apparente, ni au niveau de la région splénique, ni en aucun autre point de l'organisme.

Les nombreuses autopsies que nous avons faites ne nous ont le plus souvent révélé d'autre cause suffisante de la mort de nos cobayes que la privation de la rate. Devant ces résultats, nous ne pouvons nous inscrire à la suite des expérimentateurs qui ont proclamé l'innocuité de la splénectomie. Parmi ceux-ci il en est peu, du reste, qui se soient préoccupés des suites un peu éloignées de cette opération ; tous déclarent que l'animal dératé se rétablit parfaitement et nous avons aussi mentionné ce fait ; mais la plupart ne nous disent pas pendant combien de temps ils ont conservé et observé leurs cobayes. Nous ne nous occuperons pas des résultats obtenus avec d'autres animaux que le cobaye ; ils ne nous permettraient pas de généraliser. Kourlow nous dit que les cobayes après la splénectomie croissent, augmentent de poids et se reproduisent comme les animaux normaux.

Dastre (1) croit que le dératement des chiens, chats, rats et cobayes n'a pas d'effets sensibles sur le développement des jeunes animaux.

MM. Blumreich et Jacoby (2), qui ont expérimenté avec des cobayes splénectomisés, disent que chez cet animal, la splénectomie ne semble pas porter une atteinte sensible à la santé, ni à la survie.

(1) DASTRE. — *Société de Biologie*, 1893.

(2) BLUMREICH et JACOBY. — *Ueber Zeitschrift fur Hygien*, 1898, t. XXIX, page 419-453.

Voici les seuls renseignements fournis par la bibliographie ; à côté d'eux nous nous contenterons de signaler les résultats de notre observation. Nos cobayes, splénectomisés avec le plus grand soin et conservés, sont morts après une période d'amaigrissement progressif et dans un temps assez restreint, sans qu'on pût découvrir, à l'autopsie, de lésions expliquant leur décès.

CHAPITRE III

Injectons de divers alcaloïdes Évolution de l'Intoxication (1)

I. — Ce chapitre est consacré à l'étude de la marche des intoxications produites par les solutions de divers alcaloïdes chez des cobayes splénectomisés depuis un temps variable, et chez des cobayes témoins choisis de même poids autant que possible.

En général, dans chacune de nos expériences, nous avons injecté la solution toxique d'alcaloïde à quatre cobayes: 1^o un cobaye splénectomisé anciennement, dont la splénectomie datait, suivant les cas

(1) Ces résultats ont été communiqués à la Société de Biologie et publiés *in-extenso* dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* (janvier 1901).

de 13 à 18 jours; 2^o un cobaye splénectomisé récemment (de 1 à 3 jours avant); 3^o enfin, deux cobayes témoins.

Nous avons pris ainsi comparativement, dans chaque expérience, un cobaye splénectomisé depuis un certain temps et un cobaye splénectomisé récemment, guidé par les faits observés par MM. Courmont et Duffau, qui ont vu les lapins splénectomisés présenter une résistance différente aux diverses injections microbiennes suivant l'ancienneté de leur splénectomie.

Les solutions alcaloïdiques que nous avons utilisées étaient des solutions aqueuses, sauf pour la digitale qui était en solution hydro-alcoolique.

Enfin, nous nous sommes basé, pour les doses de chaque alcaloïde à injecter, sur les recherches de M. Livon sur la détermination des doses minima des principaux alcaloïdes pouvant tuer le cobaye en injections sous-cutanées (1).

Les injections étaient faites simultanément aux quatre animaux en expérience, et ceux-ci mis en observation jusqu'à leur mort.

II. — Les recherches dont nous allons donner le résultat seront exposées suivant un ordre destiné à rapprocher, dans des cadres distincts, les alcaloïdes dont les effets semblent avoir été analogues. En pro-

(1) LIVON. — Alcaloidotoxie du cobaye (*Société de Biologie*, 20 nov. 1897, p. 979.).

cédant ainsi nous avons pu diviser nos expériences en trois grands groupes.

A.) *Expériences dans lesquelles l'action toxique des alcaloïdes paraît être favorisée par la splénectomie.* — Les corps employés sont les suivants :

Le sulfate de strychnine, la strophanthine, le sulfate neutre d'atropine, l'aconitine, auxquels nous pouvons ajouter le chlorhydrate de morphine et la digitale.

B.) *Expériences dans lesquelles l'action toxique des alcaloïdes ne semble pas être influencée par la splénectomie.* — Elles comprennent les recherches faites avec le chlorhydrate de cocaïne et le sulfate de spartéine.

C.) *Expériences dans lesquelles l'action toxique des alcaloïdes ne semble pas être modifiée par la splénectomie récente, mais où la splénectomie ancienne a semblé augmenter la résistance des cobayes.* — Elles ne comprennent qu'un seul alcaloïde : le sulfate d'ésérine.

A. — EXPÉRIENCES DANS LESQUELLES LA SPLÉNECTOMIE SEMBLE FAVORISER L'ACTION TOXIQUE.

Nous avons réuni en tableaux les expériences faites avec chacun des alcaloïdes ; on trouvera, dans ces tableaux, la date et l'heure de ces expériences, les quantités d'alcaloïdes injectées, puis les observations des cobayes splénectomisés anciennement ou récemment et des cobayes témoins.

TABLEAU I. — *Sulfate de strychnine.*

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection.	Doses injectées.	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne.
I	13 juin 1900. 3 h. 50.	0 gr. 0015 dans 1 cc. 5 d'eau.	P = 690 gr. 4 h. 10. Légère rai- deurs des membres postérieurs qui disparaissent assez ra- pidement. Survie.	P = 590 gr. 4 h. 10. Contrac- ture légère des membres posté- rieurs qui dispa- rait promptement. Survie.	Splén. le 14 juin. P = 590 gr. Inoculé 2 j. après. P = 550 gr. 4 h. 10. Contrac- ture, puis con- vulsions. 4 h. 27. Contrac- tures et convul- sions s'atténuent. Survie. (réinoc. le 15 juin).	Splén. le 28 mai P = 625 gr. Inoculé 16 j. après. P = 525 gr. 4 h. Convulsions généralisées. 4 h. 20. Mort. Mort en 30 min.
II	15 juin 1900. 4 h. 50.	0 gr. 0025 dans 2 cc. 5 d'eau.	P = 690 gr. 5 h. 40. Convul- sions générali- sées. 5 h. 30. Résolu- tion. 5 h. 50. Mort. Mort en 1 heure.	P = 590 gr. 5 h. 40. Convul- sions généralisées légères. 5 h. 15. Convul- sions s'accen- tuent. 5 h. 30. Amélio- ration. 5 h. 50. Va bien. Survie.	Cobaye survivant de l'exp. précéd. P = 550 gr. 5 h. Convulsions généralisées in- tenses. 5 h. 40. Résolution musculaire. 5 h. 20. Mort. Mort en 30 min.	»
III	16 juin 1900. 4 h. 40.	0 gr. 002 dans 2 cc. d'eau.	P = 730 gr. 4 h. 20. Rien. 4 h. 25. Simple hyperexcitabilité 4 h. 35. Hyperex- citabilité seule- ment. Survie.	P = 580 gr. 4 h. 20. Rien. 4 h. 25. Hyperex- citabilité. 4 h. 35. Crises con- vulsives généra- lisées. 4 h. 45. Couché semble très mal. 5 h. 15. Se relève. Va mieux. 18 juin. Trouvé mort. Rate très petite. Mort en 48 heures.	Splén. le 13 juin. P = 660 gr. P = 660 gr. 4 h. 20. Rien. 4 h. 25. Début de crises convulsi- ves. 4 h. 30. Crise con- vulsive générali- sée intense. 4 h. 35. Crise disparaît. Cobaye se redresse. 5 h. Va bien. Survie. (réinoculé le 19 j.)	Splén. le 29 mai. P = 730 gr. P = 690 gr. 4 h. 20. Convul- sions quise géné- ralisent et devien- nent très violentes. 4 h. 23. La réso- lution muscu- laire survient. 4 h. 30. Résolu- tion complète et asphyxie. 4 h. 45. Mort. Mort en 35 min.

TABLEAU I (suite)

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection.	DOSES injectées.	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne.
IV	19 juin 1900. 4 h. 55.	0 gr. 0025 dans 2 cc. 5 d'eau.	P = 720 gr.	P = 720 gr.	Cobaye survivant de l'exp. précéd. P = 660 gr.	»
			5 h. 3. Hyperex- citabilité.	5 h. 3. Hyperex- citabilité.	5 h. 40. — Con- vulsions généra- lisées intenses.	
			5 h. 15. Deux ou trois crises légè- res.	5 h. 12. Début de crises pendant 2 à 3 minutes.	5 h. 11. Chute sur le flanc.	
			5 h. 20. Encore quelques crises légères.	5 h. 14. Crise vi lente et chute sur le dos. 5 h. 20. Va mieux.	5 h. 15. Résolution et paralysie. 5 h. 21. Mort.	
			Survie.	Survie.	Mort en 26 min.	

En somme, dans ces quatre expériences, faites avec le sulfate de strychnine, nous avons vu les convulsions strychniques apparaître d'abord chez les cobayes splénectomisés depuis un certain temps (16 et 18 jours), puis quelques instants après seulement chez les cobayes récemment splénectomisés (2 et 3 jours), et enfin, en dernier lieu, chez les cobayes témoins.

Lorsque les doses d'alcaloïdes injectées ont été suffisamment faibles (Exp. I et III), seuls les cobayes dont la splénectomie était ancienne ont succombé; les autres se sont rétablis après une période plus ou moins prolongée et plus ou moins grave d'accidents.

Avec une dose plus forte, les cobayes splénectomisés depuis peu de jours succombent à leur tour (Exp. II et IV), mais avant les témoins, ou alors que les témoins survivent.

En somme, les quatre cobayes splénectomisés sont morts alors que, sur les huit témoins, deux seulement ont succombé, et encore bien après les splénectomisés. De plus, les accidents strychniques ont été, chez ceux-ci, très sensiblement moins intenses que chez les splénectomisés.

La splénectomie semble donc favoriser, chez le cobaye, l'intoxication par le sulfate de strychnine, c'est-à-dire que la rate semble avoir un rôle protecteur notable vis-à-vis de cet alcaloïde.

TABLEAU II. — *Strophantine de Merck.*

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection	DOSES injectées	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente	Splénectomie ancienne
V	29 juin 1900. 5 h.	0 gr. 00045 dans 2 cc. d'eau.	5 h. 30. Quelques troubles légers.	5 h. 30. Période assez longue de dyspnée et d'affaïssement.	Splénect. le 28 juin P = 550 gr. P = 500 gr.	Splénect. le 4 ^{re} juin P = 575 gr. P = 510 gr.
				6 h. Guérison ap- parente.	5 h. 30. Dyspnée et alattement.	5 h. 15. Légère dyspnée.
				3 juillet. Tué acci- dentellement par un chien.	6 h. Amélioration.	5 h. 22. Le cobaye s'affaïsse sur le flanc.
			6 h. Guérison. Survie.	Survie (?)	Mort en 3 jours 1/2	5 h. 55. Mort. Mort en 55 minut

La seule expérience faite avec cet alcaloïde nous a donné des résultats absolument semblables à ceux obtenus avec le sulfate de strychnine, mais peut-être plus schématiques encore. Le cobaye splénectomisé 29 jours avant est mort d'abord, en 55 minutes, après avoir présenté les premiers phénomènes toxiques bien avant les autres sujets.

Le cobaye splénectomisé depuis seulement 24 h., est mort en trois jours et demi seulement. Enfin, les animaux témoins survivent indéfiniment.

Le rôle protecteur de la rate à l'égard de la strophanthine semble donc bien net.

TABLEAU III. — *Sulfate neutre d'atropine.*

N ^o de l'expérience	DATE et heure de l'injection.	DOSES injectées	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente	Splénectomie ancienne
VI	12 août 1900. 5 h. 14.	0 gr. 25 dans 2 cc. d'eau.	P = 540 gr.	P = 500 gr.	Splénect. le 10 août P = 590 gr.	Splénect. le 29 juil. P = 490 gr.
			6 h. Seulement un peu d'apathie. Survie.	5 h. 40. Sur le flanc paralysé. 6 h. 4 Mort. Mort en 50 minut.	P = 540 gr. 5 h. 20. Tombe et reste couché. 5 h. 21. Mort. Mort en 7 minutes	P = 420 gr. 5 h. 20. Agitation. 5 h. 25. Couché paralysé. 5 h. 32. Mort. Mort en 18 minutes

Comme dans les expériences précédentes, la rate paraît jouer un rôle protecteur dans l'intoxication atropinique, mais, contrairement à ce qui s'est passé pour

les précédents alcoïdes, c'est le cobaye splénectomisé récemment qui est mort le plus rapidement.

TABLEAU IV. — *Aconitine cristallisée.*

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection.	DOSES injectées	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne
VII	10 août 1900 4 h. 50	0 gr. 00003 dans 2 cc. d'eau	P = 475 gr.	P = 450 gr.	Splénect. le 8 août. P = 580 gr.	Splénect. le 16 juil. P = 550 gr.
			5 h. 45. Rien	5. 45. Rien.	P = 475 gr.	P = 450 gr.
			28 août. Mort.	7 septembre. Mort.	5 h. 45. Rien.	5 h. 45. Rien
			Mort en 18 jours.	Mort en 28 jours.	27 août. Mort.	12 août. Trouvé mort ce matin.
					Mort en 17 jours.	Mort en 36 h.

Mêmes résultats, à peu près, que pour les autres expériences. Toutefois *il semble que la splénectomie récente ait peu d'influence.*

TABLEAU V. — *Chlorhydrate de morphine.*

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection.	DOSES injectées	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne
VIII	26 juil. 1900. 4 h. 31.	0 gr. 35 dans 8 cc. d'eau	5 h. 5. Tremble- ments et abatte- ment.	5 h. 5. Tremble- ments et abatte- ment.	Splénect le 25 juil.	Splénect. le 3 juil.
			6 h. 15 Mort.	6 h. 10. Mort.	5 h. 5. Affaisse- ment marqué et quelques trem- blements.	5 h. 5 Tremble- ments très pro- noncés. Affaisse- ment. Décubitus latéral.
			Mort en 1 h. 45.	Mort en 1 h. 40	8 h. Mort.	5 h. 8. Mort.
					Mort en 3 h. 30.	Mort en 37 min.

TABLEAU V (suite)

N ^o de l'expérience	DATE et heure de l'injection	DOSES injectées	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente	Splénectomie ancienne
IX	2 août 1900. 3 h. 20.	0 gr. 35 dans 8 cc. d'eau.	P = 590 gr.	P = 430 gr.	Splénect. 1 ^{er} août. P = 440 gr.	Splénect. 1 ^{er} 41 juil. P = 480 gr.
			4 h. 30 Abatte- ment léger.	4 h. 30 Abatte- ment léger.	P = 440 gr.	P. 430 gr.
			5 h. 30. Couché sans convulsions.	5 h. 30. Abatte- ment.	4 h. 30 Abatte- ment léger.	4 h. 30. Abatte- ment léger
			5 h. 40. Mort. Mort en 2 h. 20	5 h. 30. Convul- sions.	5 h. 30 Convul- sions	5 h. Parait assez mal, couché. Dys- pnée assez accen- tuée
			6 h. 15. Mort.	6 h. 4 Mort.	6 h. 4 Mort.	5 h. 20. Mort.
				Mort en 3 h.	Mort en 2 h. 45.	Mort en 2 h.

L'action toxique du chlorhydrate de morphine paraît encore nettement favorisée par une splénectomie un peu ancienne. Au contraire, la splénectomie récente semble n'avoir qu'une action nulle ou peut-être même inverse.

En effet, dans l'expérience VIII, le cobaye splénectomisé depuis 24 heures est mort sensiblement après les témoins, et, dans l'expérience IX, celui splénectomisé depuis 24 heures également est mort un peu après l'un des témoins, et seulement 15 minutes avant l'autre témoin.

TABLEAU VI. — *Digitaline.*

NOMBRE de l'expérience	DATE et heure de l'injection	DOSES injectées.	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SP.LÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie. récente.	Splénectomie ancienne.
X	26 juill. 1900, 4 h. 42	0 gr.0032 dans 4 cc. de liquide hydro- alcoolique.	4 h. 55. Agitation.	4 h. 55. Agitation.	Splénect. le 23 juil. 4 h. 55. Agitation	Splénect. le 11 juil. 4 h. 50. Ce cobaye tombe sur le flanc, puis se re- lève, avec agita- tion et dyspnée assez vive.
			6 h. Va bien,	6 h. Va bien.	6 h. Décubitus avec dyspnée.	6 h. Dyspnée tou- jours très accusée
				29 juillet. Mort.	2 août. Mort.	28 juillet. Trouvé mort ce matin.
			Survie.	Mort en 3 jours.	Mort en 7 jours.	Mort en 36 heures
XI	2 août 1900. 3 h. 15.	0 gr. 004 dans 4 cc. de liquid- hydro- alcoolique.	P = 710 gr.	P = 700 gr.	Splénect. le 1 ^{er} août P = 650 gr.	Splénect. le 17 juil. P = 730 gr.
			6 h. Les quatre cobayes sont affaiblis et paraissent somnolents. Les deux dératés semblent avoir une dyspnée plus marquée que les autres.			
			Survie.	6 h. 10. Mort. Mort en 3 heures. (a reçu dose dou- ble et l'alca- loïde).	6 août. Mort.	6 h. Mort.
					Mort en 4 jours.	Mort en 2 h. 45.

La splénectomie ancienne a encore, dans ce cas, nettement favorisé les effets toxiques de la digitaline. La splénectomie récente, comme pour le chlorhydrate de morphine, a une action assez peu précise, le cobaye de cette série étant mort, dans chacune des expériences X et XI, entre les deux témoins.

B. — EXPÉRIENCES DANS LESQUELLES LA SPLÉ-
NECTOMIE ANCIENNE OU RÉCENTE SEMBLE N'AVOIR
EU AUCUN EFFET.

Ce groupe comprendra deux alcaloïdes : le chlor-
hydrate de cocaïne et le sulfate de spartéïne.

TABLEAU VII. — *Chlorhydrate de cocaïne.*

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection	DOSES injectées	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente	Splénectomie ancienne.
XII	12 juill. 1900.		P = 540 gr.	»	Splénect. le 10 juil. P = 520 gr.	Splénect. le 26 juil. P = 510 gr.
	4 h. 25.	0 gr. 03 dans 2 cc,5 d'eau.	4 h. 33. Rien encore 4 h. 37. Début des convulsions. 4 h. 42. Mort brus- que au milieu des phénomènes d'ex- citation. Mort en 17 minutes		P = 540 gr. 4 h. 33. Convulsions généralisées. 4 h. 38. Couché sur le flanc, en agonie, résolution. 4 h. 49. Mort. Mort en 24 minutes	4 h. 31. Hyperexci- tabilité extrême, puis convulsions. 4 h. 42. Résolution musculaire. Ago- nie. 4 h. 45. Mort. Mort en 20 minutes
XIII	13 août 1900.		P = 425 gr.	P = 425 gr.	Splénect le 10 août P = 430 gr.	Splénect. le 30 juil. P = 450 gr.
	3 h. 45.	0 gr. 024 dans 2 cc. d'eau	3 h. 55. Convul- sions. 4 h. Mort. Mort en 15 minutes	3 h. 55 Début des convulsions. 4 h. 30. Son état s'améliore, les convulsions ces- sent. 5 h. 15. Va bien. Survie.	P = 415 gr. 3 h. 55. Début des convulsions. 4 h. Mort. Mort en 15 minutes	3 h. 50. Début des phénomènes d'ex- citation. Convul- sions, couché sur le flanc. 3 h. 55. Mort. Mort en 10 minutes

Dans les expériences XII et XIII de ce groupe la splénectomie ancienne ou récente ne paraît pas avoir eu d'effet bien net, ni favorable, ni nettement défavorable à l'action de cet alcaloïde.

TABLEAU VIII. — Sulfate de spartéine.

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection.	DOSES injectées.	CORAYES TÉMOINS		CORAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne.
XIV	11 août 1900. 3 h. 45.	0 gr. 057 dans 2 cc. 5 d'eau.	P = 450 gr.	P = 420 gr.	Splénect. le 1 ^{er} août P = 470 gr.	Splénect. le 29 juill. P = 480 gr.
			4 h. 55. Très mal.	4 h. 55. Très mal.	P = 450 gr.	P = 420 gr.
			5 h. 2. Mort.	5 h. Va mieux.	4 h. 23. Tombesur le flanc.	4 h. 30. Parait as- sez bien.
			Mort en 1 h. 45.	Survie.	4 h. 30. Mort.	13 août. Mort.
XV	17 août 1900. 4 h. 10.	0 gr. 057 dans 2 cc. 5 d'eau.	P = 260 gr.	P = 220 gr.	Splénect. le 15 août P = 270 gr.	Splénect. le 30 juill. P = 330 gr.
				4 h. 50. Secouche.	P = 260 gr.	P = 260 gr.
				5 h. 2. Mort.	4 h. 50 se couche.	
			7 septembre. Mort.	5 h. 10. Mort.	5 h. 10. Mort.	6 septembre. Mort.
			Mort en 21 jours.	Mort en 50 minutes	Mort en 1 heure.	Mort en 20 jours.

Ces résultats rendaient ces expériences difficiles à classer. Nous les avons placées dans le 2^e groupe, précisément à cause de leur peu de netteté. On ne peut dire que la splénectomie ancienne ou récente ait eu des effets favorables ou défavorables, puisque les animaux splénectomisés ont survécu plus que certains témoins et moins que certains autres.

Les résultats de ces deux expériences sont absolument concordants. Dans les deux, les cobayes splénectomisés récemment et les témoins meurent exactement dans le même temps, 25 minutes; et dans les deux, les cobayes dont la splénectomie remonte à 25 jours et à 15 jours ne meurent pas sensiblement après les premiers : 30 minutes dans l'expérience VI, 12 minutes dans l'expérience XVII. De pareils faits nous permettent de dire que *si la splénectomie récente est sans influence sur l'évolution de l'intoxication par le sulfate d'ésérine, la splénectomie ancienne semble nettement la retarder.*

CHAPITRE IV

Injectons de divers sels minéraux. — Évolution de l'Intoxication.

I. — Après la première série d'expériences que nous venons de rapporter il nous intéressait de savoir si les résultats obtenus avec les alcaloïdes étaient propres à ce genre de toxiques, ou bien s'ils pouvaient être étendus à d'autres intoxications; si, avec d'autres poisons, il nous serait donné d'observer, comme avec les premiers, des différences notables suivant les substances choisies et suivant l'ancienneté de la splénectomie; si, enfin, l'extension de notre champ d'études pouvait apporter quelque fait nouveau dans la recherche de l'influence de la rate sur les intoxications.

Nous avons choisi, pour ces nouvelles expériences, les injections de sels minéraux toxiques aux cobayes splénectomisés. Comme dans nos recherches précédentes, chaque expérience porte sur un lot de quatre

cobayes. Deux cobayes splénectomisés, l'un récemment (1 à 3 jours), l'autre plus ou moins anciennement (8 à 16 jours), reçoivent dans le tissu cellulaire une dose d'une solution d'un sel minéral toxique suffisante pour le tuer lentement. Deux autres cobayes normaux sont intoxiqués avec la même quantité de solution toxique : ils servent de témoins.

Nos tentatives ont porté sur dix sels divers, différents dans leur composition comme base ou comme acide : sels de soude, de mercure, de manganèse, de cadmium, de cérium, permolybdates, iodates, chlorures, etc. (1). Nous y avons joint le salicylate de soude. Comme dans le chapitre précédent, nous résumerons nos expériences dans des tableaux qui permettront d'en saisir plus facilement la signification.

Chaque tableau indique le sel employé dans l'expérience, le titre de la solution utilisée, les dates des splénectomies avec les poids des cobayes, la date et l'heure des injections toxiques, les doses injectées, enfin l'évolution de l'intoxication et la rapidité de la mort.

Nous présentons ces tableaux à la suite les uns des autres, en les rapprochant suivant les affinités chimiques des sels utilisés ; nous chercherons ensuite à voir, dans la dernière partie de ce travail, à quelles conclusions conduisent les résultats obtenus dans ces expériences et dans celles que nous avons exposées au cours du chapitre précédent.

(1) Les solutions ont été préparées par M. Chevrotier, que nous remercions vivement de son obligeance.

TABLEAU I. — *Silicate de soude* (solution à 10/100^e tuant le cobaye à 3 gr. par kil.).

NUMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection.	DOSES injectées.	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne.
1	23 juil. 1901. 4 h. 20.	0 gr. 35 dans 3cc.5 d'eau.	P = 380 gr. 26 juillet. Mort.	P = 380 gr. 27 juillet. Dysp- née accentuée. Gangrène de la partie inoculée. 28 juillet. Mort.	Splénect. le 22 juillet. P = 360 gr. P = 370 gr. 27 juillet. Dysp- née accentuée. Commencement de gangrène de la partie inoculée. 30 juillet. Mort.	Splénect. le 7 juil. P = 420 gr. P = 380 gr. 27 juillet. Dysp- née. Gangrène de la partie inoculée 28 juillet. Mort. Autopsie : Spléneo- tomie très bien réussie. Quel- ques adhérences. Pas de points pu- rulents.
			Mort en 3 jours.	Mort en 5 jours.	Mort en 7 jours.	Mort en 5 jours.

TABLEAU II. — *Permolybdate de soude* (solution à 4/100^e tuant le cobaye à 0 gr. 50 par kil.).

II	25 juil. 1901. 4 h. 50.	0 gr. 30 dans 7cc.5 d'eau.	P = 570 gr. 26 juillet. Rien. 8 août. Mort avec nécrose de la cuisse inoculée. Mort en 14 jours.	P = 580 gr. 29 juillet. Mort. Mort en 4 jours.	Splénect. le 24 juillet. P = 580 gr. P = 580 gr. 19 août. Mort avec vaste escharre de la cuisse. Mort en 25 jours.	Splénect. le 11 juil. P = 630 gr. P = 580 gr. 34 juillet. Mort. Mort en 6 jours.
----	----------------------------	----------------------------------	---	--	---	--

TABLEAU III. — *Salicylate de soude* (solution à 10/100^e tuant le cobaye à 1 gr. par kil.)

III	25 juil. 1901 5 h. 45.	0 gr. 50 dans 5 cc. d'eau	P = 490 gr. 26 juillet. Trouvé mort ce matin. Mort en 12 heures.	P = 430 gr. 26 juillet. Trouvé mort ce matin. Mort en 12 heures.	Splénect. le 24 juil. P = 490 gr. P = 490 gr. 26 juillet. Un peu de dyspnée. 27 juillet. Cobaye en bon état. 45 août. Mort. Mort en 21 jours.	Splénect. le 14 juil. P = 580 gr. P = 490 gr. 26 juillet. Trouvé mort ce matin. Mort en 12 heures.
-----	---------------------------	---------------------------------	---	---	---	---

TABEAU IV. — Iodate de soude
(solution à 2/100^e tuant le cobaye à 0^{gr}10 par kil.).

Numéro de l'expérience	DATE et heure de l'injection	DOSES injectées.	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a.	b.	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne.
IV	25 juill. 1901. 4 h. 35.	0 ^{gr} .10 dans 5 cc. d'eau	P=650 gr. 25 juillet, 5 h. Mort. Mort en 25 minutes	P=600 gr. 26 juillet. Trouvé mort ce matin. Mort en 12 heures.	Splénect. le 24 juill. P=600 gr. 25 juillet, 6 h. Mort. Mort en 1 h. 25.	Splénect. le 11 juill. P=680 gr. 25 juillet, 7 h. 30 Mort. Mort en 3 heures.

TABEAU V. — Nitrite de soude
(solution à 4/100^e tuant le cobaye à 0^{gr}10 par kil.).

V	10 juill. 1901 4 h. 40.	0 ^{gr} .62 dans 5 cc.5 d'eau.	P=480 gr. Survie.	P=500 gr. Survie.	Splénect. le 8 juill. P=520 gr. 17 juillet. Mort. Mort en 7 jours.	Splén. le 29 juin. P=560 gr. 14 juillet. Mort. Mort en 4 jours
---	----------------------------	--	--------------------------	--------------------------	---	---

TABEAU VI. — Sublimé corrosif
(solution à 1/1000^e tuant le cobaye à 0^{gr}01 par kil. en 36 h.).

VI	8 juill. 1901. 4 h. 30.	0 ^{gr} .005 dans 5 cc. d'eau.	P=550 gr. 15 juillet. Mort. Mort en 7 jours.	P=550 gr. 16 juillet. Mort. Mort en 8 jours.	Splénect. le 5 juill. P=550 gr. P=550 gr. 10 juillet. Mort. Mort en 48 heures.	Splénect. le 22 juin. P=700 gr. P=620 gr. 9 juillet, 4 h. 30. Le cobaye présente une dyspnée légère. 11 juillet. Mort. Mort en 3 jours.
----	----------------------------	--	--	--	--	---

TABEAU VII. — Hermophényl (mercurphénoldisulfonate de sodium) (solution à 1/100^e tuant le cobaye à 0^{gr}15 par kil.).

VII	25 juill. 1901 5 h.	0 ^{gr} .07 dans 7 cc. d'eau.	P=550 gr. 26 juillet. Rien à signaler. 31 juillet. Mort. Mort en 6 jours	P=530 gr. 6 août. Vaste escharre de la cuisse inoculée. 17 août. Mort. Mort en 23 jours.	Splénect. le 24 juill. P=530 gr. P=530 gr. 28 juillet. Mort. Mort en 3 jours.	Splénect. le 10 juill. P=630 gr. P=550 gr. 6 août. Mort avec vaste escharre de la cuisse inoculée. Autops.: Splénect. très bien réussie. Mort en 12 jours.
-----	------------------------	---	---	---	---	---

TABLEAU VIII. — *Chlorure manganeux*
(solution à 4/100^e).

NOMÉRO de l'expérience	DATE et heure de l'injection	DOSES injectées.	COBAYES TÉMOINS		COBAYES SPLÉNECTOMISÉS	
			a	b	Splénectomie récente.	Splénectomie ancienne.
VIII	10 juill. 1901 4 h. 25.	0gr.20 dans 5 cc. d'eau.	P=680 gr. 10 juillet. Mort presqu'immédiate après l'injection. (La veine fémorale a été piquée pen- dant l'injection).	P=680 gr. 12 juillet. Mort dans la nuit du 12 au 13.	Splénect.le 8 juill. P=690 gr. P=690 gr.	Splénect.le 29 juin P=800 gr. P=700 gr. 11 juillet. Mort.
			Mort immédiate.	Mort en 60 heures.	Mort en 60 heures.	Mort en 2½ heures.

TABLEAU IX. — *Chlorure de cadmium*
(solution à 1/500^e tuant le cobaye à 08^r 00^s par kil.).

IX	23 juill. 1901. 4 h. 35.	0gr.0035 dans 1cc,75 d'eau.	P=750 gr. 27 juillet. Dysp- née légère. 29 juillet. Mort avec gangrène de la cuisse ino- culée.	P=700 gr. 27 juillet. Dyspnée légère. 8 août. Mort.	Splénect.le 22 juill. P=730 gr. P=750 gr.	Splénect.le 8 juill. P=800 gr. P=720 gr.
			Mort en 6 jours.	Mort en 16 jours.	27 juillet. Dysp- née légère. 4 août. Mort. Autopsie: splénect. très bien réussie.	27 juillet. Dysp- née légère. 4 ^{re} août. Mort. Autopsie : Splé- nect. très bien réussie. Pas de traces de lésions locales. Guéri- son parfaite exté- rieure et périto- néale.
					Mort en 12 jours.	Mort en 9 jours.

TABLEAU X. — *Chlorure de cérium* (solution à 4/100^e
tuant le cobaye à 1 gr. par kilogr.)

X	23 juill. 1901. 4 h. 30.	0 gr. 45 dans 11 cc. d'eau	P = 500 gr. 25 juillet. Mort.	P = 460 gr. 26 juillet. Mort.	Splénect.le 22 juil. P = 500 gr. 25 juillet. Mort.	Splénect. le 8 juil. P = 560 gr. P = 470 gr. 25 juillet. Forte dyspnée. 26 juillet. Mort le soir.
			Mort en 2 jours.	Mort en 3 jours.	Mort en 2 jours.	Mort en 3 jours.

Voyons quels renseignements nous pouvons tirer de l'examen de ces tableaux.

En considérant les expériences I, II, III, faites avec le silicate, le permolybdate et le salicylate de soude, il semble que la splénectomie récente ait une influence évidente sur la rapidité d'évolution des phénomènes toxiques. En effet, dans chacune d'elles, le cobaye splénectomisé récemment a présenté une survie nette (2 jours pour le salicylate de soude), ou même considérable (11 jours pour le permolybdate, 20 jours pour le salicylate de soude) sur les cobayes témoins et sur le cobaye splénectomisé depuis plusieurs jours déjà : *la splénectomie récente semble donc avoir modéré les accidents toxiques.*

Mais, pour tous les autres sels employés, iodate de soude et nitrite de soude, sels de mercure, chlorure manganeux, chlorure de cadmium et chlorure de cérium (Exp. X), les résultats ont été totalement différents. Avec certains d'entre eux, la splénectomie (Exp. V, nitrite de soude) et surtout la splénectomie récente (Exp. IV, iodate de soude; Exp. VI et VII, sels de mercure) semble avoir favorisé les accidents toxiques. Dans les autres (Exp. VIII, chlorure manganeux; Exp. IX, chlorure de cadmium; Ex. X, chlorure de cérium) les animaux, splénectomisés ou non, sont morts d'une façon irrégulière, sans qu'on puisse en tirer des conclusions précises.

CHAPITRE V

Considérations critiques

De l'ensemble des expériences que nous venons de rapporter dans les deux précédents chapitres découlent un certain nombre d'observations ; il nous reste à les mettre en lumière et à rechercher si elles apportent quelque éclaircissement à l'étude du rôle de la rate dans les intoxications.

Tout d'abord, nous rappellerons ici que la splénectomie ne semble pas, d'après nos expériences, avoir l'innocuité, au moins à longue échéance, que lui accordaient MM. Blumreich et Jacoby.

En effet, il nous a été impossible de conserver vivant, pendant plus de deux mois, un seul cobaye splénectomisé, et cela, la plupart du temps, sans lésions macroscopiques nettes. La cause de la mort chez les sujets splénectomisés, reste encore à déter-

miner. Tel est le premier point que nous désirions faire ressortir de nos recherches.

Après avoir exposé brièvement les résultats observés dans nos expériences faites avec les alcaloïdes, nous en rapprocherons ceux que nous avons obtenus avec les sels minéraux et, de l'ensemble de ces faits, nous essaierons de tirer quelque enseignement.

A — Mais, avant d'arriver aux conclusions générales, en ce qui concerne l'influence de la splénectomie sur l'intoxication par les alcaloïdes, il nous reste à faire une remarque préliminaire : c'est que la rapidité plus grande avec laquelle la mort survient, après certaines infections alcaloïdiques, chez les cobayes splénectomisés, n'est pas seulement le fait d'une résistance moindre de ces animaux résultant du traumatisme auquel ils ont été soumis lors de la splénectomie. En effet, s'il en était ainsi, les animaux intoxiqués 24 ou 48 heures après la splénectomie auraient dû mourir les premiers. Au contraire, ce sont les animaux splénectomisés depuis 15 à 28 jours, rétablis en apparence de leur opération, qui, dans ces cas, succombent les premiers. D'ailleurs, ce fait qu'avec certains alcaloïdes : chlorhydrate de cocaïne, sulfate de spartéine, les splénectomisés ne meurent pas plus tôt que les témoins, et cet autre fait, plus suggestif encore, qu'avec un autre alcaloïde : le sulfate d'ésérine, les cobayes splénectomisés d'ancienne date résistent mieux que les cobayes témoins, ou que les splénectomisés de date récente, nous montrent bien qu'il ne s'agit pas uniquement d'une modification de

la résistance tenant au traumatisme ou à l'affaiblissement consécutif des animaux, que traduit leur amaigrissement. La suppression de la rate, en elle-même, paraît jouer un rôle important et c'est bien à la splénectomie qu'il faut attribuer l'augmentation de la résistance des cobayes pour certains alcaloïdes, la diminution de la résistance pour certains autres.

Nous pouvons maintenant énumérer, en quelques propositions, les résultats divers obtenus chez les cobayes dératés dans les intoxications par les alcaloïdes, suivant la nature de ceux-ci :

1^o La rate semble protéger les cobayes contre l'intoxication par le sulfate de strychnine, la strophanthine, le sulfate neutre d'atropine, l'aconitine, le chlorhydrate de morphine et la digitaline.

2^o La rate semble n'avoir aucune influence sur l'évolution de l'intoxication par le chlorhydrate de cocaïne et le sulfate de spartéine.

3^o La rate semble, au contraire, favoriser l'intoxication par le sulfate d'ésérine.

Nous rappellerons, à ce propos, que MM. Pugliese et Luzatti (Voir l'historique) ont observé, chez le chien, un résultat analogue avec la pyrodine.

4^o Mais ces propositions ne s'appliquent qu'à la splénectomie ancienne. En effet, les cobayes dératés depuis peu se comportent généralement, vis à vis des intoxications par les alcaloïdes, à peu près comme les témoins. La splénectomie ne semble avoir d'influence sur la marche de ces intoxications que lorsqu'elle remonte à un certain temps. Ce fait, très

important, doit être rapproché de ce qui a été vu par MM. Courmont et Duffau pour les infections.

B. — Dans les intoxications par les sels minéraux, la splénectomie se comporte, pour une part, comme dans les intoxications par les alcaloïdes.

1^o Tantôt elle favorise certaines intoxications ; c'est le cas du nitrite de soude et du bichlorure de mercure.

2^o Tantôt elle n'a pas d'influence bien nette ; c'est ce qui se produit avec l'iodate de soude, le mercure disulfonate de soude, le chlorure manganoux, le chlorure de cadmium et le chlorure de cérium ;

3^o Tantôt, enfin, la splénectomie semble ralentir la marche des phénomènes toxiques (silicate, permolybdate et salicylate de soude).

4^o D'après ces trois propositions, la splénectomie se comporte dans les intoxications par les sels minéraux comme dans les intoxications par les alcaloïdes. Mais, fait curieux, tandis qu'en général, pour les alcaloïdes, la splénectomie récente semble avoir peu d'action, ici, ce sont, au contraire, des cobayes splénectomisés depuis vingt-quatre heures seulement qui ont présenté la survie la plus manifeste.

Le fait vu par Montuori, par Courmont et Duffau pour les infections, constaté par M. le docteur Nicolas et nous pour les intoxications alcaloïdiques, à savoir que les cobayes splénectomisés depuis peu se comportent, en général, vis à vis de l'intoxication, à peu près comme les témoins, *n'est donc pas constant pour toutes les variétés de poisons.*

C. — Aussi, après avoir fait des expériences nombreuses, après avoir employé des poisons de nature diverse : minéraux et alcaloïdes, nous devons rapprocher nos résultats de ceux qui ont été observés dans l'étude des infections chez les cobayes dératés et que MM. Courmont et Duffau ont bien mis en lumière. L'influence de la splénectomie sur les intoxications en général ne peut être précisée à l'heure actuelle. Les faits, en apparence contradictoires, qu'il nous a été donné d'observer s'expliquent par la multiplicité des facteurs du problème. *Le principal réside dans le choix du virus inoculé* ; et, en effet, nous avons pu réunir en séries les alcaloïdes ou les sels minéraux suivant que la splénectomie paraissait favorable, indifférente ou nuisible à leur action sur l'organisme des cobayes.

Un autre facteur important est l'ancienneté de la splénectomie. Car, si nous avons vu que la splénectomie *ancienne* surtout paraissait influencer les intoxications alcaloïdiques, la seconde série de nos expériences a montré que la splénectomie *récente* avait, seule, une influence évidente sur la rapidité d'évolution des intoxications minérales.

D. — Après avoir lu les pages précédentes, les expérimentateurs n'attendent certainement pas de nous une conclusion ferme sur le rôle de la rate dans la défense de l'organisme contre les intoxications. Nous ne pouvons qu'énoncer quelques considérations qui ressortent de nos expériences. De plus, ces considérations n'auront, bien entendu, de valeur et

de portée qu'en ce qui concerne le cobaye employé comme animal d'expérience, et les alcaloïdes et minéraux utilisés comme toxiques. Car il semble de plus en plus téméraire, à mesure que l'expérimentation progresse, de généraliser d'une façon trop hâtive et, par suite, souvent erronée les résultats obtenus avec une seule espèce animale et dans des conditions déterminées.

Enfin, si nous ne précisons pas davantage le rôle de la rate dans la lutte contre les intoxications, à plus forte raison ne chercherons-nous pas à en élucider la nature.

S'agit-il d'un rôle protecteur, ou d'un rôle défavorable direct, suivant les cas, de l'organe lui-même? S'agit-il, au contraire, d'une modification de l'état général? Faut-il faire intervenir, comme le fait Jawein dans les infections, le rôle de la rate sur les globules détruits par certains poisons?

Ce sont là de pures hypothèses que nous nous contentons d'énoncer.

CONCLUSIONS

1° La splénectomie, chez le cobaye, ne semble pas, d'après nos expériences, avoir l'innocuité, au moins à longue échéance, qu'on lui accordait jusqu'ici. Nos animaux dératés sont morts, après l'opération, dans un temps assez restreint, sans lésions macroscopiques appréciables et après une période d'amaigrissement progressif. La cause de leur mort reste à déterminer.

2° La splénectomie paraît avoir sur l'évolution des intoxications expérimentales par divers alcaloïdes, une influence variable suivant la nature de ceux-ci. Le rôle de la rate semble tantôt favorable, tantôt nul, tantôt enfin défavorable à la défense de l'organisme contre les intoxications alcaloïdiques.

3° L'influence de la splénectomie est également variable, dans les intoxications expérimentales par divers sels minéraux, suivant la nature des sels employés et la rate paraît avoir un rôle tantôt favo-

nable, tantôt nul, tantôt défavorable à l'évolution de ces intoxications.

4° Mais tandis que la *splénectomie ancienne* surtout paraît influencer les intoxications alcaloïdiques, c'est, au contraire, la *splénectomie récente* qui semble modifier l'évolution des intoxications minérales.

5° L'influence de la splénectomie sur la marche des intoxications est donc variable suivant diverses circonstances telles que le choix du poison utilisé et l'ancienneté de la splénectomie. Devant ces résultats, la nécessité de nouvelles recherches s'impose aux expérimentateurs; nous croyons qu'il est difficile, pour le moment, de définir, d'une manière précise le rôle de la rate dans la défense de l'organisme contre les intoxications et, à plus forte raison, de chercher à en élucider la nature.

Vu :

Le Président de la Thèse,

ARLOING.

Vu :

Pour le Doyen :

L'Assesseur,

LACASSAGNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 25 novembre 1901.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

GABRIEL COMPAYRÉ.

